

Digitoxigenins dürften jedoch die oben beschriebenen Natriumverbindungen noch von wesentlicher Bedeutung werden, denn sie sind 1. ohne Schwierigkeit in guter Ausbeute gewinnbar, 2. in Wasser relativ gut löslich und 3. offenbar ziemlich reactionsfähig, insbesondere gegenüber Oxydationsmitteln.

340. H. Kiliani und A. Windaus: Ueber Digitogenin und seine Derivate.

[Mittheilung aus der medicin. Abtheilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 31. Juli.)

Edinger hat vor Kurzem gezeigt¹⁾), dass dem Digitogenin und seinen Derivaten ungefähr ein doppelt so hohes Molekulargewicht zukommt, als früher angenommen wurde. Hierdurch ist das Studium der fraglichen Substanzen in eine ganz neue Richtung gelenkt worden.

Auf der einen Seite ergab sich zwar eine Vereinfachung der früheren Resultate, bei welchen ganz auffallend oft angenommen werden musste, dass 2 Moleküle der Digitogeninderivate selbst nach dem Trocknen bei 105° noch 1 Molekül Wasser enthielten; dies war z. B. der Fall bei

	frühere Formel	jetzige Formel
Oxydigitogensäure ²⁾),	(2 C ₁₄ H ₂₀ O ₄ + H ₂ O)	C ₂₈ H ₄₂ O ₉
Desoxydigitogensäure ³⁾),	(2 C ₁₄ H ₂₂ O ₃ + H ₂ O)	C ₂₈ H ₄₄ O ₇
Digitosäure ⁴⁾),	(2 C ₁₃ H ₂₀ O ₃ + H ₂ O)	C ₂₆ H ₄₂ O ₇ .

Dieser Nothbehelf bei der früheren Formulirung musste offenbar überall da benutzt werden, wo die wirkliche Formel der Substanz eine ungerade Anzahl von Sauerstoffatomen enthält.

Andererseits aber erhoben sich durch die Vergrösserung des Molekulargewichts neue und zwar sehr erhebliche Schwierigkeiten. Denn je grösser das Molekulargewicht einer Substanz ist, desto vieldeutiger werden die Resultate der Analyse insbesondere in Bezug auf die Anzahl der C- und H-Atome, wie z. B. folgende Zusammenstellung erweist.

I. C ₂₈ H ₄₂ O ₇ .	Molekulargewicht 466.4.	Ber. 66.89 pCt. C, 9.09 pCt. H.
II. C ₂₇ H ₄₄ O ₇ .	» 480.4.	» 67.37 » » 9.25 » •
III. C ₃₀ H ₄₈ O ₈ .	» 536.5.	• 67.10 » » 9.04 » »

¹⁾ Diese Berichte 32, 339.

²⁾ Diese Berichte 24, 345.

³⁾ Arch. Pharm. 231, 456.

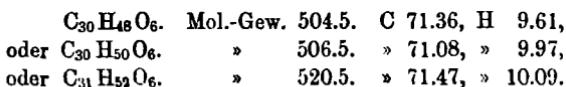
⁴⁾ ibid. 231, 459.

Betreffs dieser Formeln vermag die Elementaranalyse garnichts zu entscheiden, und Molekulargewichtsbestimmungen nach physikalischen Methoden erweisen sich nach unseren vielfachen Erfahrungen bei so hochmolekularen und schwer löslichen Stoffen nur selten ausschlaggebend, wenn es sich lediglich um Differenzen handelt, wie sie zwischen Formel I und III vorliegen.

Die veränderte Sachlage wird vielleicht am besten charakterisiert durch die Benutzung einer allgemeinen Formel $C_x H_y O_n$. So lange die ursprüngliche Auffassung, dass n höchstens = 4 sei, als richtig gelten konnte, liess sich aus den Analysen für jede Substanz nur eine Formel ableiten; sobald aber n verdoppelt werden musste, können neben $C_{2x} H_{2y} O_{2n}$ mindestens ebensogut $C_{(2x \pm 1)} H_{(2y \pm 2)} O_{2n}$ in Frage kommen und oft ist der Spielraum ein noch viel weiter gehender. Diese Thatsache wird bei der Untersuchung hochmolekularer Substanzen bisher viel zu wenig beachtet. Für wie viele Glykoside sind nicht aus den Ergebnissen einiger weniger Elementaranalysen mit aller Bestimmtheit complicirte Formeln aufgestellt worden ohne Kenntniss der Spaltungsproducte und namentlich ohne sorgfältige Identificirung der Zuckerarten! Welcher Zwerg ist aber das Digitogenin-Molekül gegenüber einem Eiweiss-Molekül, und doch glaubt man auch bei letzterem schon zur Aufstellung von Formeln schreiten zu dürfen! Voraussichtlich wird noch ein gutes Stück Arbeit zu leisten sein, bis auf solchen schwierigen Gebieten von wirklicher Sicherheit der Schlussfolgerungen betreffs der Formeln gesprochen werden kann, und höchst wahrscheinlich müssen nach dieser Richtung noch ganz neue Methoden gefunden werden, um das gewünschte Ziel zu erreichen.

Vorläufig haben wir versucht, die bekannten Methoden auf das Digitogenin und seine Derivate anzuwenden; der Erfolg ist aber z. Th. wenig befriedigend.

Digitogenin. Fünf gut übereinstimmende Elementaranalysen (3 von Kiliani¹⁾, 2 von Windaus) ergaben im Durchschnitt C 71.22 pCt., H 10.06 pCt., wonach im Zusammenhange mit dem von Edinger gefundenen Molekulargewicht 528 bzw. 503 möglich erscheinen die Formeln:



Umfangreiche Berechnungen, deren Resultate in der Dissertation von A. Windaus niedergelegt sind, zeigten, dass eine sichere ana-

¹⁾ Diese Berichte 23, 1559.

lytische Entscheidung zwischen diesen 3 Formeln auch dann nicht möglich ist, wenn man

1. eine OH-Gruppe durch 1 Cl
2. zwei OH-Gruppen » 2 Cl
3. zwei H-Gruppen » 2 C₆H₅SO₂
4. eine O-Gruppe » NOH
5. zwei H-Gruppen » 2 C₃H₃O

ersetzen würde.

Hydroxylamin und Benzolsulfochlorid traten übrigens überhaupt nicht in Reaction mit Digitogenin.

Wir haben deshalb lediglich das Acetyl-digitogenin¹⁾ neuerdings untersucht mit dem Resultat, dass die früheren Angaben richtig sind; nur ist jetzt (bei O₆) natürlich ein Diacetyl-derivat anzunehmen.

Unter diesen Verhältnissen muss die Frage nach der Formel des Digitogenins — allerdings innerhalb enger Grenzen — noch als eine offene betrachtet werden.

Digitogensäure.

a) Formel und Salze. Eine neue Analyse der vacuumtrocknen Säure ergab 66.07 C und 8.64 H in genauer Uebereinstimmung mit den früher gefundenen Werthen und mit der Formel 2C₁₄H₂₂O₄ = C₂₈H₄₄O₈. Das Molekulargewicht müsste dann 508.4 sein, während Edinger 442, 438, 437 fand. Zur Controlle der angenommenen Formel wurden deshalb aus völlig reiner, vacuumtrockner Säure das Magnesium- und Cadmium-Salz nach den Angaben Kiliani's²⁾ dargestellt und in relativ grosser Menge zu Metallbestimmungen verwendet, um möglichst zuverlässige Resultate zu erhalten. Bei Ausführung der Bestimmungen wurde in folgender Weise verfahren: Das vacuumtrockne Salz wurde mit 6 Theilen 95-proc. Alkohol übergossen, dann wenig mehr, als die berechnete Menge Salzsäure (1:10) zugegeben, die Mischung erwärmt und mit Wasser bis zur Trübung versetzt. Beim Erkalten fiel der grösste Theil der Digitogensäure krystallisiert aus, der Rest wurde durch Uebersättigen mit Wasser abgeschieden; nach kurzem Stehen konnte man filtriren und in der Lösung das Metall nach den für anorganische Salze üblichen Methoden bestimmen.

0.9843 g Magnesiumsalz: 0.1917 g Mg₂P₂O₇.

C₂₈H₄₂O₈Mg. Ber. Mg 4.59. Gef. Mg 4.26.

0.4943 g Cadmiumsalz: 0.1131 g CdS.

0.6538 g » 0.1470 g CdS.

0.1952 g » 0.3792 g CO₂, 0.1334 g H₂O.

0.1298 g » 0.2520 g CO₂, 0.0881 g H₂O.

C₂₈H₄₂O₈Cd. Ber. Cd 18.12, C 54.33, H 6.87.

C₂₈H₄₂O₈Cd + H₂O. Ber. Cd 17.61, C 52.79, H 6.98.
Gef. » 17.79, 17.48, » 52.98, 52.95, » 7.59, 7.54.

¹⁾ Diese Berichte 24, 341.

²⁾ Diese Berichte 24, 343.

Diese Zahlen sprechen also sehr zu Gunsten der Formel $C_{28}H_{44}O_8$ für die Digitogensäure; sie schliessen insbesondere die Formel $C_{25}H_{40}O_7$ aus, worüber Näheres in der Dissertation von Windaus zu finden ist. Die Molekulargewichtsbestimmungen Edinger's fielen nur deshalb zu niedrig aus, weil er Säure verwendete, die bei 100° getrocknet war; dass die Digitogensäure hierbei eine wesentliche Veränderung erleidet, wurde erst später erkannt (s. den folgenden Abschnitt).

Das Magnesiumsalz kann aus heißer alkoholischer Lösung in hübschen Krystallaggregaten gewonnen werden. Die Lösungen der Alkalosalze geben mit Kupferacetat einen starken, hellblauen Niederschlag. Schüttelt man hierauf die ganze Mischung mit Aether, so färbt sich dieser grünblau; das Kupfersalz der Digitogensäure scheint demnach in Aether löslich zu sein.

b) Veränderung beim Erhitzen. Edinger hatte schon beobachtet, dass die Digitogensäure beim Erhitzen auf $100-105^\circ$ fortwährend an Gewicht abnimmt unter Aenderung ihres Schmelzpunktes. Wir beobachteten das Gleiche.

1.57 g vacuumtrockne Säure, 10 Stunden bei 105° : Verlust 0.1254 g.
7.9 pCt.

0.427 g vacuumtrockne Säure, 8 Stunden bei 110° : Verlust 0.0371 g.
8.7 pCt.

Dabei war noch nicht Gewichtsconstanz erreicht, und die Säure war z. Th. unter Gelbfärbung gesintert bzw. geschmolzen, während bei raschem Erhitzen der Substanz in der Capillare der Schmelzpunkt zu 155° gefunden wird.

Zur Aufklärung des geschilderten Verhaltens wurden nun 3 g Digitogensäure in eine grössere Zahl von Reagensröhren vertheilt und diese kurze Zeit auf 160° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Schmelze im Minimum von warmem 60-proc. Alkohol gelöst, und aus dieser Lösung liessen sich eine Reihe von Krystallfractionen gewinnen; nur die letzten Reste der Mutterlaugen lieferten amorphe, klebrige Massen. Nach sorgfältiger Reinigung aller krystallisirbaren Antheile stellte sich heraus, dass dieselben im Wesentlichen nur zwei, unter sich verschiedene Producte enthalten.

Von diesen erwies sich eines als identisch mit der Digitosäure, welche Kiliani früher durch Kochen der Digitogensäure mit verdünnter Kalilauge erhalten hatte¹⁾, das zweite aber entpuppte sich als eine metamere Modification der Digitogensäure (β -Digitogensäure).

Die Digitosäure wurde identifiziert durch Schmp. 210° , Elementaranalyse, Molekulargewichtsbestimmung und Untersuchung des nach Kiliani's Vorschrift bereiteten Magnesiumsalzes.

¹⁾ Arch. Pharm. 231, 458.

Die reine β -Digitogensäure schmilzt bei 105°, ist leicht in starkem, schwerer in 50-proc. Alkohol löslich, wird aber auch von heissem Wasser merklich aufgenommen. Bei langsamer Ausscheidung aus 50-proc. Alkohol bildet sie grosse, derbe Prismen. Insbesondere hierdurch, sowie durch den Schmelzpunkt unterscheidet sie sich wesentlich von der Digitogensäure, wogegen Analyse und Molekulargewichtsbestimmung die gleichen Resultate wie bei der Muttersubstanz lieferten.

0.5195 g vacuumtrockne Substanz in 11.98 g Alkohol. Siedepunkts erhöhung 0.1°.

0.1996 g vacuumtrockne Sbst.: 0.4834 g CO₂, 0.1664 g H₂O.

C₂₈H₄₄O₈. Mol.-Gew. 508.4. Ber. C 66.05, H 8.74.

Gef. » 499. Gef. » 66.05, » 9.26.

Die neue Verbindung ist ebenso wie die Digitogensäure zweibasisch:

0.4857 g Substanz verbrauchten 26.5 ccm einer Lauge, welche in 100 ccm 0.2863 g NaOH enthielt; ber. für 2 Mol. NaOH: 26.7 ccm Lauge.

Die β -Säure liefert ferner unter den gleichen Bedingungen wie die Digitogensäure ein krystallisiertes Magnesiumsalz, ein Oxim und anscheinend auch Oxydigitogensäure.

Bezüglich der Digitosäure sei noch erwähnt, dass derselben statt der früher angenommenen Formel (2 C₁₈H₂₀O₈ + H₂O) = C₂₈H₄₂O₇, nach neueren Beobachtungen vielleicht auch die Formel C₂₇H₄₄O₇ zukommen kann; doch ist eine bestimmte Entscheidung zur Zeit noch nicht möglich.

Oxydigitogensäure, nach Kiliani¹⁾ (2 C₁₄H₂₀O₄ + H₂O), muss jetzt in erster Linie als C₂₈H₄₂O₉ aufgefasst werden. Aus einer Metallbestimmung in dem Magnesiumsalz war früher geschlossen worden, dass die Säure mit C₁₄ einbasisch ist; die Verbindung mit C₂₈ müsste demnach zweibasisch sein. Die Resultate der neuerdings durchgeföhrten Titrationen, von welchen hier nur 2 angeführt werden sollen, charakterisiren jedoch die Säure als eine dreibasische.

Vacuumtrockne Substanz	Verbraucht ccm Lauge 100 ccm = 0.2863 g NaOH	Berechnet für 3 Na OH
0.5994	44.6	48.1
0.3852	32.6	30.9

Diese Arbeit wird im hiesigen Laboratorium fortgesetzt.

¹⁾ Diese Berichte 24, 345.